

## NOVEL DOSING METHOD

## BEST AVAILABLE COPY

**Patent number:** JP2164821  
**Publication date:** 1990-06-25  
**Inventor:** KARIN MARUMUKUBUISUTOOGURANRUN;  
KURISUTERU HERUMANSON; SHIYOOREN  
KURUSUTAADO  
**Applicant:** PHARMACIA AB  
**Classification:**  
- **international:** A61K9/62  
- **european:** A61K9/50H2; A61K9/50H4; A61K9/50H6B; A61K9/50K2  
**Application number:** JP19890276203 19891025  
**Priority number(s):** SE19880003822 19881026; SG19940001238 19940825

## Also published as:



EP0365947 (A)  
EP0365947 (B)

Report a data error he

## Abstract of JP2164821

**PURPOSE:** To obtain a multiple unit preparation of medicine for oral administration affording zero-order diffusion-controlled release rate by providing a medicinally active substance-contg. core with a coating of film-forming polymer containing water-soluble fine hole-forming substance. **CONSTITUTION:** First, a coating liquid is prepared by dissolving in a solvent a polymer insoluble to, impermeable for and nonswellable for water and gastrointestinal juice (e.g. cellulose derivative, acrylic polymer) followed by mixing the resultant solution with a suspension of a water-soluble fine hole-forming substance (e.g. sucrose, sodium chloride). Subsequently, a core containing an active substance in the form of crystal or pellet is coated with the above coating liquid followed by drying to effect evaporation of the solvent, thus obtaining the objective polymer-coated multiple unit with the coating incorporated with the randomly distributed water-soluble fine hole-forming substance.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**BLANK PAGE**

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-164821

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)6月25日

A 61 K 9/62

A

7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 11 (全8頁)

⑮ 発明の名称 新規な投与形態

⑯ 特 願 平1-276203

⑰ 出 願 平1(1989)10月25日

優先権主張 ⑱ 1988年10月26日 ⑲ スウェーデン(SE) ⑳ 8803822-9

⑳ 発 明 者 カリン・マルムクヴィ スウェーデン国エス-244 00チエヴリンイエ、フロール  
スト・グランルンド ヴエイエン 9  
㉑ 発 明 者 クリステル・ヘルマン スウェーデン国エス-222 52ルンド、スポールスニョガ  
ソン タン31  
㉒ 発 明 者 ショーレン・クルスタ スウェーデン国エス-237 00ビエレット、フサルヴェイ  
ード エン 1エン  
㉓ 出 願 人 ファーマシア・アクチ スウェーデン国エス-751 82 ウブサラ(番地なし)  
エボラーグ  
㉔ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

明 細 書

1. 発明の名称 新規な投与形態

2. 特許請求の範囲

- 1) 医薬活性物質を含有する個々の核からなり、  
この核には水および胃腸液に対して不溶性、  
非透過性かつ非膨潤性である主成分としての  
重合体およびこの重合体中にランダムに分散  
させた水溶性の小孔部形成物質を含むコーテ  
ィングが施され、この被覆された核によって  
上記活性物質の実質的に0次の拡散制御放出  
速度を与える単位が形成されている経口投与  
医薬の多重単位製剤。
- 2) 重合体はセルロース誘導体、アクリル重合  
体およびビニル重合体からなる群より選ばれ  
ることを特徴とする請求項1記載の製剤。
- 3) 重合体は塩化ビニル、酢酸ビニルおよび所  
望によりビニルアルコールの混合物からなる  
ことを特徴とし、コーティング重合体は好ま

しくは塩化ビニル80~95重量/重量%、酢酸  
ビニル1~19重量/重量%およびビニルアル  
コール0~10重量/重量%を含有する重合体  
である請求項1または2記載の製剤。

- 4) 重合体は塩化ビニル88~94重量/重量%、  
酢酸ビニル2~5重量/重量%およびビニル  
アルコール3~5重量/重量%を含有するタ  
ーポリマであることを特徴とする請求項3記  
載の製剤。
- 5) 小孔部形成物質は糖および塩からなる群よ  
り選ばれることを特徴とする請求項1~4の  
いずれかに記載の製剤。
- 6) 同一または他の活性物質を含有するが活性  
物質を即時放出するために核が被覆されてい  
ないことからなることを特徴とする請求項  
1~5のいずれかに記載の製剤。
- 7) 親水性、疎水性、水性基剤または有機性の  
コーティングから選ばれるコーティングを施

## 特開平 2-164821(2)

した非拡散性の被覆された核も包含すること  
を特徴とする請求項 1～6 記載の製剤。

- 8) 医薬活性物質を含有する個々の核からなり、  
この核には水および胃腸液に対して不溶性、  
非透過性かつ非膨張性である主成分としての  
重合体およびこの重合体中にランダムに分散  
させた水溶性の小孔部形成物質を含むコーテ  
ィングが施され、この被覆された核によって  
上記活性物質の実質的に 0 次の拡散制御放出  
速度を与える単位が形成されている経口投与  
医薬の多重単位製剤を製造するにあたり、重  
合体を溶媒に溶解し、小孔部形成物質の懸濁  
液を調製し、小孔部形成物質の懸濁液と重合  
体の溶媒溶液を混合してコーティング液を生  
成させ、活性物質を結晶またはペレットの形  
で含有する多重単位の核を製造し、この核単  
位にコーティング液を塗布し、溶媒を蒸発さ  
せるために単位を乾燥させてコーティング内

にランダムに分布された水溶性の小孔部形成  
物質を有する重合体被覆多重単位を得る各工  
程からなる方法。

- 9) 重合体はセルロース誘導体、アクリル重合  
体およびビニル重合体からなる群より選ばれ  
ることを特徴とする請求項 8 記載の方法。  
10) 重合体は塩化ビニル 88～94 重量/重量%、  
酢酸ビニル 2～5 重量/重量%およびビニル  
アルコール 3～5 重量/重量%を含有するタ  
ーポリマであることを特徴とする請求項 8 記  
載の方法。  
11) 小孔部形成物質は糖および塩からなる群よ  
り選ばれることを特徴とする請求項 8～10 の  
いずれかに記載の方法。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、活性物質を含有する個々の単位が、  
活性物質を拡散によって放出させるコーティ  
ングによって囲まれている経口投与医薬の、制御

-3-

放出性多重単位剤形に関する。

技術的背景

「制御放出性多重単位剤形」(Bechgaard &  
Hegermann Nielsen, 1978)の語は、それを摂取  
した動物(ヒトを含む)の胃内においてその剤  
形の崩壊により、剤形からの個々の単位が利用  
可能となるような形態で剤形中に多数の(通常、  
少なくとも 100 個)、個々に被覆された(または  
「マイクロカプセル化」された)単位からなる  
医薬製剤を指す。典型的な多重単位剤形は、胃  
内で崩壊して多数の被覆単位を利用可能にする  
ゼラチンカプセル剤または錠剤とすることがで  
きる。

制御放出性多重単位剤形は、予め定められた  
パターンでの活性物質の放出を制御することを  
目的とし、薬剤の利用性の程度に影響を及ぼす  
ことなく最高血漿濃度を低下させ、遅延させる  
ものである。最高血漿濃度の低下によって望ま

-4-

しくない副作用の発現頻度は低下し、また最高  
血漿濃度に到達する時間の遅延および治療有効  
血漿濃度以上の濃度が維持される時間の長期化  
により投与回数は 1 日 2 回または 1 回のみの投  
与に低減できて患者のコンプライアンスは改善  
される。

制御放出性多重単位剤形の他の利点としては、  
この単位が胃腸管内全体に自由に分布されるの  
で胃腸系において活性物質の局所的な高濃度の  
生成は回避されることである。

制御放出性剤形からの薬剤の放出は一般的に、  
活性核の外側のコーティングによって制御され  
る。放出は、以下の a、b、c により達成する  
ことができる。

- a) 拡散: コーティングが水性環境中で膨潤し、  
その結果、活性物質はコーティング重合体の内  
側に含まれる停滞液相を介して拡散できる。  
b) 浸透圧: コーティングは半透過性、すなわ

ら水だけがコーティング重合体を貫通することができて、活性物質を溶解する。これによってコーティングの内側の圧力増加を生じる。単位からの活性物質の放出を可能にするためには明確に固定された面積を有する孔部または導管をコーティング中に形成させなければならない。これはレーザー光による穿孔(SE特許435,897-US特許4,256,108、Alza)または摂取後の腐食によって導管を形成する物質の導入(US特許4,687,660およびヨーロッパ特許出願0,171,457、Wellcome)によって達成することができるが、コーティング内に隙点や割れ目があると放出面積が増大し、その結果、各単位ごとの放出速度の変動を生じ、すなわち小孔部分の投与に0次の放出は達成されない。または

c) 腐食: コーティングはたとえば酵素もしくはpH依存性の過程によって崩壊して、活性物質を含む核が急速な放出に曝される。再現性のあ

-7-

小孔部は停滞した液に満たされ、活性物質が核から拡散放出される。

#### 発明の開示

医薬の制御放出性多重単位製剤に関連して用いられる多くのコーティングは、経時的にその放出特性が変化するという欠点をもつことが認められている。これは、このようなコーティングでは放出速度の変動が認められているように、多重単位製剤中に含まれる活性物質の再現性ある放出速度は維持できないことを意味している。本発明は、多重単位製剤について用いられたことも開示されたこともない特殊なタイプの制御放出系を選択することにより、多重単位製剤に関連する多くの問題点が回避できることを、全く予期せずに見出したものである。

錠剤のような大きな規模では、小孔部形成物質を含有するコーティングに基づく制御放出系は、たとえばGB特許1,186,990、US特許

特開平2-164821(3)

る利用速度を取得し、個人内および個人間の変動を最小とすることに関してはpHに依存しない拡散が重要なことは知られている(GB特許1,468,172およびBechgaard & Baggeresen, 1980)。

また、生体内での制御された薬剤の放出が多重単位剤形の腸溶性コーティングによる腐食過程を介して達成できることも知られている(Green, 1966, McDonaldら, 1977; Bogentoffら, 1978)。

本発明は、拡散膜によって制御される多重単位剤形に関する。多重単位剤形に用いられる従来公知の拡散膜とは異なり、本発明における膜は水および胃腸液中で膨潤しない。さらに、使用される重合体は水に対して不溶性、非透過性でなければならず、摂取後にpH非依存性腐食過程によって膜内に小孔部が形成される。この小孔部がコーティングにスポンジ様の外観を与え、

-8-

3,538,214およびUS特許4,557,925に開示されている。本発明の放出系は、活性物質を包含する核を水および胃腸液に不溶性で水および胃腸液を透過しない重合体を主成分とし水溶性の小孔部形成物質がランダムに分布されているフィルムで被覆するという原理に基づくものである。重合体は水および胃腸液中で膨潤しないことも要求される。この制御放出系を多重単位製剤に適用すると重大な利点がもたらされることが予想外にも見出されたのである。

すなわち、様々な種類の粒子たとえば結晶を、通常のコーティング装置すなわち製薬工業で通常用いられる様々な種類の標準的装置中で被覆できることが明らかにされた。したがって、製造過程は比較的容易で、安価である。さらに、比較的均一性のない粒子を核として使用した場合にも、均一な実質的に0次の制御放出速度を達成できることも明らかにされた。これは慣用

## 特開平 2-164821(4)

されている多重単位制御放出性製剤には通常認められなかったものである。たとえば、重合体が膨潤する多重単位からの拡散制御放出は拡散層の厚さに依存するが、この厚さは、重合体が活性物質を放出している間にも膨潤は継続しているため、経時的に変化する。このため放出期間の最初と終わりでは放出速度に差を生じ、その結果、放出は 0 次というよりも 1 次放出に類似してくる。一方、浸透圧制御多重単位は、核内の物質が水を核内に吸引する能力とコーティングの品質の両者に依存する点が多い。前者については、浸透圧活性および薬剤活性物質が同一でないと、放出期間の末期には放出速度の低下を招くことになり、後者については、コーティングに脆い部分や割れ目があると放出領域が増大する。このような欠点は各単位間の溶出速度に変動を生じ、すなわち一回用量中に含まれる多数の単位について 0 次の放出は達成され

ないことになる。

本発明の他の利点はフィルム厚を変えることによって放出速度の調整できる可能性があることである。現在、市販品に用いられている多重単位系では、この可能性は予測が難しく、またあるフィルム厚までに限られるように思われる。本発明の系においてはこれに反し、放出速度とフィルム厚との間にはほぼ直線の相関が存在する。これは、与えられた種類のフィルムについて、フィルム厚を大きくすれば Fick の拡散の第一法則に従い、それに比例して放出速度は低下することを意味する。

放出速度はまた、小孔部形成物質とコーティング重合体の割合を変動させることによって、変化させることもできる。これは、著しく溶解度の異なる活性物質を利用可能にする独特の可能性を本発明の系に付与するものであり、現存する多重単位制御放出系に比べてきわめて顕著

-11-

な利点である。

すなわち、本発明の一態様は、活性物質を含有する個々の単位からなり、この単位には、水および胃腸液に対して不溶性、非透過性かつ非膨潤性である重合体を主成分としこの重合体中に水溶性の小孔部形成物質をランダムに分散させた外部コーティングが施されていることを特徴とする経口投与医薬の制御放出性多重単位製剤に関する。本発明の他の態様としては、上述した種類の単位に加えて、同一もしくは他の活性物質を含有しその即時放出のためにコーティングを施していない単位、および／または、単位に所望の性質たとえば酸もしくはアルカリ抵抗性、保存安定性、味覚遮蔽、光安定性、着色、処理性の改善等を付与するため親水性コーティング、疎水性コーティング、水性基剤コーティングおよび有機性コーティングから選ばれるコーティングを施した非拡散性に被覆された単位

-12-

の製剤がある。この場合、組成物中の拡散性のコーティングが施された単位と非被覆単位または非拡散性に被覆された単位の割合は、たとえば組成物に所望の放出特性に応じて調整できるが、拡散性のコーティングを施した単位と非被覆単位または非拡散性に被覆された単位の割合は約 10:90~90:10 の範囲とすることが好ましい。

本発明の経口投与医薬制御放出性多重単位製剤は典型的には、多数の通常は 100 個以上の単位を含有するゼラチンカプセル剤、多数の通常は 500 個以上の単位を含有する分包剤、または多数の通常は 100 個以上の単位を含有する錠剤とする。たとえば錠剤は摂取後、胃内で多数の個々の単位に崩壊する。上述の 3 種の製剤ではいずれも、摂取後直ちに、単位は胃腸管内全体に自由に分布する。

#### 発明の詳細な記述

-13-

-110-

-14-

## 特開平 2-164821(5)

コーティング

コーティング重合体は良好なフィルム形成性と付着性をもたねばならず、また有機溶媒たとえばアセトン、メチレンクロリド、メチルエチルケトンまたはアセトンとエタノールもしくはメチレンクロリドの混合物に容易に溶解することが必要である。適当な重合体は非脂肪性のセルロース誘導体、アクリル重合体およびビニル重合体である。コーティング重合体は85~95重量/重量%の塩化ビニル、1~19重量/重量%の酢酸ビニルおよび0~10重量/重量%のビニルアルコールを含有する重合体であることが好ましい。88~94重量/重量%の塩化ビニル、2~5重量/重量%の酢酸ビニルおよび3~5重量/重量%のビニルアルコールを含有することが好ましい。

コーティング中には可塑剤も添加することが好ましい。その量はコーティング重合体の重量

に対し1~50重量%とすることができ、10~40%とすることが好ましい。適当な可塑剤の例としては、アセチルグエン酸トリブチルエステル、ポリエチレングリコール、ブロンヒマシ油およびグリセリルトリアセテートがある。さらに、コーティングには安定剤として炭酸水素ナトリウムを、コーティング重合体に対して1~20重量/重量%、好ましくはコーティング重合体に対して5~15重量/重量%添加することができる。

本発明に用いられる小孔部形成物質は、高い水溶性を示し、コーティングに使用される溶媒に不溶で、薬理的に許容されるものであり、使用される量でそれ自体は実質的に薬理作用を示さないものでなければならない。蔗糖や乳糖のような糖類および塩化ナトリウムのような塩類がとくに好ましい。

小孔部形成物質の粒子径は0.1~100 $\mu$ m、好ま

-15-

しくは0.5~50 $\mu$ mの範囲とすることができる。小孔部形成物質とコーティング重合体の量の割合は所望の溶出速度によって決定される。一般的には0.05~5、好ましくは0.1~2とすることができる。

コーティングの厚さも所望の溶出速度に依存する。5~300 $\mu$ m、好ましくは10~150 $\mu$ mの範囲とすることができる。

核

本発明による多重単位製剤の個々の単位は結晶またはペレットからなるコーティングされた核である。結晶単位は実質的に単一結晶である。ペレットは活性物質と賦形剤の配合物によって構成される。ペレットの主要な型のひとつとしては、賦形剤を種子としてその表面に活性物質を適用した粒子がある。この種類の代表的ペレットは、種子として球状粒子の形の蔗糖を用いたいわゆる「ノンパレイユ」ペレットである。

-17-

-16-

この種の他のペレット製剤の製造には、種子として結晶の形の蔗糖が用いられる。他の主要な型のペレットとしては、たとえば湿式顆粒化または押出し法で製造される断面が実質的に均一な粒子がある。

核の径は通常約0.1~1.5mm、好ましくは0.4~1.2mmであり、特定の製剤内では約0.4mmの範囲内にあることが好ましい。

活性物質

本発明の製剤における活性物質は、制御放出性多重単位製剤として役立って有利であれば任意の活性物質であってよい。適当な活性物質の例はほとんどすべての治療群から挙げることができ、利尿剤、抗てんかん剤、鎮静剤、抗不整脈剤、抗リウマチ剤、 $\beta$ -遮断剤、血管拡張剤、鎮痛剤、気管支拡張剤、ホルモン剤、ビタミン剤、経口糖尿病薬、抗生物質、降圧剤、抗炎症剤、抗菌剤および抗うつ剤、ポリペプチド、酢

-111-

-18-

## 特開平 2-164821(6)

素ならびにムコ多糖が含まれる。

活性物質の例としては、フェニルプロパノールアミン、塩化カリウム、キニジン塩、炭酸リチウム、アセチルシステイン、デビリグモール、テオフィリン、コリンテオフィリン塩、デキストロプロボキシフェン、デキストロメトロファン、サルブタモール、テルブタリン、ジゴキシン、フロセミド、プロプラノロール、イブプロフェン、リドカイン、メピラミン、モルフィン、ニトログリセリン、クロニジン、ジソピラミド、ペラバミール、カフトブリル、ノラブリン、ニフェジピン、ジルチアゼム、パラセタモール、インドメタシン、チクロペジン、オキシブチニンおよびノスカピンを挙げることができる。

これらの物質の中には、pH非依存性の溶解性を示すものと、pH依存性の溶解性を示すものがある。pH依存性の溶解性を示す活性物質は、単位が通過する胃腸管内のpHの変動に実質的に

無関係に活性物質の溶出を實現させるために、緩衝物質たとえば炭酸水素ナトリウム、クエン酸、コハク酸または酒石酸と配合して核内に加えることが好ましい。

## 方 法

本発明のコーティングされた多重単位製剤の一般的な製造方法は、重合体を溶媒に溶解し、小孔部形成物質の懸濁液を調製し、小孔部形成物質の懸濁液と重合体の溶媒溶液を混合してコーティング液を生成させ、活性物質を結晶またはベレットの形で含有する多重単位の核を製造し、この核単位にコーティング液を塗布し、溶媒を蒸発させるために単位を乾燥させて、コーティング内にランダムに分布された水溶性の小孔部形成物質を有する重合体被覆多重単位を得る各工程からなる。

重合体の溶媒は、たとえばアセトン、メチレンクロリド、メチルエチルケトンまたはアセト

-19-

ンとエタノールもしくはノチレンクロリドの混合物から選択できる。

小孔部形成物質は乾燥粉砕または湿式粉砕のいずれかによって定められた粒子径、好ましくは0.5 $\mu$ m~50 $\mu$ mに微粉化される。この粒子は上述したような溶媒中に分散させ、ターボリマ溶液と混合する。

コーティング液は前述したように、可湿剤および炭酸水素ナトリウムを含有させることができる。

着色剤をコーティング液に加えることもできる。この場合、不溶性の着色物質が好ましい。

懸濁液の形のコーティング液を次に、薬剤を含有する核に塗布する。とくに有利な特徴は、コーティング過程が通常のコーティング装置、すなわち製薬工業において通常用いられている様々な型の標準的装置内で実施できることであ

-20-

る。これはコーティング材料の良好なフィルム形成性および付着性、ならびに系からの溶媒蒸発の容易性による。このようなコーティング装置の例にはシュガーコーティングパンまたは穿孔フィルムコーティングパンにおけるパンコーティング、Wursterコーティングおよび他の流動床コーティング操作がある。これから、製造過程は比較的容易で低コストになる。

以下の実施例によって本発明をさらに例示するが、これは本発明を限定するものではない。

## 実施例 1

テオフィリンは水に難溶性の弱酸(pKa=8.7)である。この実施例に使用した核はノンバレイユ上に60%のテオフィリンを含有し、粒子径は0.8~1.0mmである。これらの核(1.0kg)を下記の組成のコーティング懸濁液で被覆する。

92%遊化ビニル、4%酢酸ビニル および4%ビニルアルコール(重量/重量)含有ターボリマ	390g
微粉化蔗糖(粒子径1~10 $\mu$ m)	930g

-21-

-112-

-22-



特開平 2-164821(7)

アセチルクエン酸トリブチルエステル 89g  
 ブロームヒマシ油 68g  
 炭酸水素ナトリウム 34g  
 アセトン 全量10,000gとする

コーティング懸濁液はコーティングパン内でエアレスブレーコーティング装置によって核に散布する。懸濁液1.0、2.0および3.0kgを散布後にサンプルを取る。

第1表にはテオフィリン90mgに相当する薬量の溶出速度を示す。溶出試験は米国第21薬局方のバスケット法(100rpm)に従って行う。放出速度とコーティングの厚さの間には直線性の相関があり、放出速度はpHとはほとんど無関係である。放出期間の大部分で均一な0次の放出速度が認められる。

時間	テオフィリン放出量(%) 0.2M Tris緩衝液 pH7.4			0.1M HCl C
	A	B	C	
1	46	18	10	11
2	84	39	24	28
3	98	58	37	44
4	100	76	49	59
5		90	62	73
6		96	73	86
7		99	83	94
8			90	99
9			94	100
10			96	101
11			97	101
12			98	102

A: 核1cm<sup>2</sup>あたりのコーティング物質 2.5mg  
 B: 核1cm<sup>2</sup>あたりのコーティング物質 5.9mg  
 C: 核1cm<sup>2</sup>あたりのコーティング物質 9.0mg

## 実施例 2

コリンテオフィリンはテオフィリンの水易溶

-23-

性塩である。この実施例で用いる核は砂糖結晶上に30%のコリンテオフィリンを含有し、粒子径は0.7~1.0mmである。これらの核(1.0kg)を以下の組成の懸濁液で被覆する。

92%塩化ビニル、4%酢酸ビニル 295g  
 および4%ビニルアルコール(重量/重量)含有ターポリマ  
 微粉化蔗糖(粒子径1~10μm) 930g  
 アセチルクエン酸トリブチルエステル 30g  
 ブロームヒマシ油 23g  
 炭酸水素ナトリウム 34g  
 二酸化チタン 59g  
 アセトン 全量10,000gとする

コーティング懸濁液はコーティングパン内でエアレスブレーコーティング装置によって核に散布する。懸濁液2.0、2.5、3.0kgを散布後にサンプルを採取する。

第2表にはテオフィリン90mgに相当する薬量の溶出速度を示す。溶出速度試験は米国第21薬

-24-

局方のバスケット法(100rpm)による。テオフィリンコリン塩の溶解度が純粋なテオフィリンの場合よりもはるかに高いことにより、この例の溶出速度は実施例1の場合よりかなり速い。溶出速度が速くなっても、放出速度とコーティングの厚さの間の直線性の相関はなお維持されている。

時間	テオフィリン放出量(%) 0.2% Tris緩衝液 pH7.4		
	A	B	C
0.33	96	86	76
0.67	100	99	98
1.00		100	100

A: 核1cm<sup>2</sup>あたりのコーティング物質 3.7mg  
 B: 核1cm<sup>2</sup>あたりのコーティング物質 4.6mg  
 C: 核1cm<sup>2</sup>あたりのコーティング物質 5.5mg

## 実施例 3

ジルチアゼム塩酸塩は水に易溶性のアミノニ

-25-

-113-

-26-

ウム塩である。この例で使用される核はノンバレイユ上に44%のジルチアゼム塩酸塩を含有し、粒子径は0.7~1.1mmである。これらの核(0.9kg)を以下の組成のコーティング懸濁液で被覆する。

92%塩化ビニル、4%酢酸ビニル および4%ビニルアルコール(重量/重量)含有ターポリマ	409g
微粉化蔗糖(粒子径1~10 $\mu$ m)	930g
アセチルクエン酸トリブチルエステル	70g
ブローンヒマシ油	52g
炭酸水素ナトリウム	34g
アセトン	全量10,000gとする

コーティング懸濁液はコーティングパン内でエアレスブレーコーティング装置によって核に塗布する。懸濁液1.6、2.3および3.0kgを塗布後にサンプルを採取する。

第3表はジルチアゼム塩酸塩120mgに相当する薬量の溶出速度を示す。溶出試験は米国第21

## 特開平 2-164821(8)

薬局方のバスケット法(100rpm)に従って行う。このアンモニウム塩の溶解度は実施例2における塩の場合に類似している。したがって、溶出速度も類似している。この場合も溶出速度とコーティングの厚さの間の直線性の相関が明らかである。

第 3 表

時間	ジルチアゼム塩酸塩の放出量(%) 0.05Mリン酸緩衝液pH7.4		
	A	B	C
0.25	48	34	27
0.50	79	67	56
0.75	91	85	80
1.00	96	91	85
1.25	98	94	91
1.50	99	97	94
1.75	100	98	96
2.00	101	99	97

A: 核1cm<sup>2</sup>あたりのコーティング物質 6.8mg  
 B: 核1cm<sup>2</sup>あたりのコーティング物質 9.8mg  
 C: 核1cm<sup>2</sup>あたりのコーティング物質 12.4mg

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**BLANK PAGE**